

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

| | | |
|---|-----------|--|
| (51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 9/48 | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 99/07347 (43) Date de publication internationale: 18 février 1999 (18.02.99) |
| <p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01744</p> <p>(22) Date de dépôt international: 5 août 1998 (05.08.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/10190 8 août 1997 (08.08.97) FR</p> <p>(71)(72) Déposant et inventeur: PARIS, Laurence [FR/FR]; 24, rue du Progrès, F-03600 Commeny (FR).</p> <p>(72) Inventeur (pour tous les Etats désignés sauf US): VIAUD, Fabrice; Chemin du Palnay, F-49280 La Tessoualle (FR).</p> <p>(74) Mandataire: CABINET DELHAYE; Rue du Centre, Boîte postale 30, F-81370 Saint Sulpice (FR).</p> | | <p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p> |
| <p>(54) Title: AQUEOUS VISCOUS COMPOSITIONS, WHETHER CLEAR OR NOT, FOR MAKING SOFT OR HARD CAPSULES, AND METHOD FOR MAKING FILMS FOR SUCH CAPSULES</p> <p>(54) Titre: COMPOSITIONS VISQUEUSES AQUEUSES, LIMPIDES OU NON, POUR LA FABRICATION DE CAPSULES MOLLES ET DE CAPSULES DURES, ET PROCÉDE DE FABRICATION DE FILMS POUR DE TELLES CAPSULES</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns aqueous viscous compositions, whether clear or not, for making soft or hard capsules, and method for making films for such capsules (gelled capsules). Said compositions are in particular characterised in that they contain a single gelling agent consisting of a carrageenan, preferably an Iota carrageenan, whereof the concentration in the medium is higher than 5 % of the medium which can be aqueous and oily. The invention also concerns a method for making films for such capsules which consists in dehydrating said films by oven drying or lyophilisation. The invention is applicable in pharmaceuticals, cosmetics and dietetics.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne des compositions visqueuses aqueuses, limpides ou non, destinées à la réalisation de films pour capsules molles ou dures (gélules). Ces compositions sont notamment remarquables en ce qu'elles comprennent un agent gélifiant unique constitué par un carraghénane, et de préférence un carraghénane de forme Iota, dont la concentration dans le milieu est supérieure à 5 % du milieu qui peut être aqueux et huileux. L'invention concerne également un procédé de fabrication de films pour de telles capsules qui consiste à déshydrater lesdits films par étuvage ou par cryodessiccation. Application: domaine pharmaceutique, cosmétique et diététique.</p> | | |

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

| | | | | | | | |
|----|---------------------------|----|---|----|--|----|-----------------------|
| AL | Albanie | ES | Espagne | LS | Lesotho | SI | Slovénie |
| AM | Arménie | FI | Finlande | LT | Lituanie | SK | Slovaquie |
| AT | Autriche | FR | France | LU | Luxembourg | SN | Sénégal |
| AU | Australie | GA | Gabon | LV | Lettonie | SZ | Swaziland |
| AZ | Azerbaïdjan | GB | Royaume-Uni | MC | Monaco | TD | Tchad |
| BA | Bosnie-Herzégovine | GE | Géorgie | MD | République de Moldova | TG | Togo |
| BB | Barbade | GH | Ghana | MG | Madagascar | TJ | Tadjikistan |
| BE | Belgique | GN | Guinée | MK | Ex-République yougoslave de Macédoine | TM | Turkménistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Grèce | ML | Mali | TR | Turquie |
| BG | Bulgarie | HU | Hongrie | MN | Mongolie | TT | Trinité-et-Tobago |
| BJ | Bénin | IE | Irlande | MR | Mauritanie | UA | Ukraine |
| BR | Brésil | IL | Israël | MW | Malawi | UG | Ouganda |
| BY | Biélorus | IS | Islande | MX | Mexique | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada | IT | Italie | NE | Niger | UZ | Ouzbékistan |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon | NL | Pays-Bas | VN | Viet Nam |
| CG | Congo | KE | Kenya | NO | Norvège | YU | Yougoslavie |
| CH | Suisse | KG | Kirghizistan | NZ | Nouvelle-Zélande | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | République populaire démocratique de Corée | PL | Pologne | | |
| CM | Cameroon | KR | République de Corée | PT | Portugal | | |
| CN | Chine | KZ | Kazakstan | RO | Roumanie | | |
| CU | Cuba | LC | Sainte-Lucie | RU | Fédération de Russie | | |
| CZ | République tchèque | LI | Liechtenstein | SD | Soudan | | |
| DE | Allemagne | LK | Sri Lanka | SE | Suède | | |
| DK | Danemark | LR | Libéria | SG | Singapour | | |
| EE | Estonie | | | | | | |

COMPOSITIONS VISQUEUSES AQUEUSES, LIMPIDES OU NON, POUR LA
FABRICATION DE CAPSULES MOLLES ET DE CAPSULES DURES, ET PROCEDE
DE FABRICATION DE FILMS POUR DE TELLES CAPSULES

La présente invention concerne le domaine pharmaceutique, cosmétique et diététique et a pour objet la réalisation de films purs de carraghénanes pour la fabrication de gélules ou capsules dures et molles ainsi qu'un procédé
5 d'obtention dudit film et des capsules molles.

Actuellement la tunique des gélules et des capsules est à base de gélatine soit utilisée pure (gélules) ou en association avec différentes substances, glycérine, sorbitol etc... dans le cas des capsules molles.

10 Or en raison des problèmes potentiels que peut présenter l'origine de la gélatine, en majorité issue d'os de bovins, la maladie dite de la "vache folle", ou BSE (Bovin Spongiform Encéphalite), fait que l'intérêt de pouvoir substituer un tel produit devient crucial.

15 Un certain nombre de produits ayant des propriétés gélifiantes ou formant des solutions pseudo-colloïdales ont été testés tel que les amidons, les celluloses, et les hydrocolloïdes tels que les alginates, les pectines, les gommes xanthane etc...

20 Les résultats obtenus ont été peu concluant dans le cas des capsules dures et molles, hormis les dérivés cellulosiques tel que l'hydroxypropylméthylcellulose pour la fabrication des gélules.

Un certain nombre de travaux ont été effectués et ont
25 donné lieu à des brevets. Parmi ceux-ci, les brevets japonais n°09025228, n°62289530, n°61010508 et américain n°5342626 font mention des carraghénanes comme substitut de la gélatine. Or, dans tous les cas, ils se retrouvent toujours en association avec un autre agent gélifiant tels
30 que les manannes, les galactomanes, l'agar, etc... et à des concentrations relativement faibles de l'ordre de 1 à 2 %. Les brevets américain n°5342626 et japonais n°60012943 ne font mention que des carraghénanes Kappa alors qu'il est reconnu que les films obtenus à partir de ce type de
35 carraghénanes présentent un pouvoir de rétraction

- 2 -

important : phénomène de synérèse allant à l'encontre de la fabrication de capsules molles ou dures. De plus, ce type de carraghénanes ne permet pas l'obtention d'une solution fortement concentrée fluide à froid comme à
5 chaud.

L'objet de la présente invention est de réaliser la substitution du film des capsules molles et dures par une tunique à base d'un produit totalement d'origine végétale et très utilisé dans le domaine agro-alimentaire, les
10 carraghénanes employés purs comme seul et unique agent gélifiant de la composition de la tunique avec une concentration supérieure à 5% en solution dans le milieu. Elle est basée sur le fait que les carraghénanes chauffés entre 50° C et 100° C, ont, en refroidissant, la propriété
15 de se gélifier et de donner naissance à des films plus ou moins cassant en fonction du type de carraghénanes utilisés. Le type Iota retenu préférentiellement dans la présente invention ne présente pas le phénomène de synérèse et conduit à des films présentant une certaine
20 élasticité requise pour la fabrication de capsules molles. L'addition d'un certain nombre de substances font que les films obtenus présentent des caractéristiques physiques similaires à ceux de la gélatine tant sur le plan de l'élasticité, de l'épaisseur des films, du temps de
25 désagrégation, de la soudure des films, que sur le plan de leur aspect : films transparents, pouvant être colorés et de découpes variables.

Les carraghénanes sont connus depuis plus de 600 ans dans le domaine médical et en alimentation en particulier
30 pour leur propriété originale qui consistait à gélifier le lait par simple chauffage. Ce sont des polysaccharides, polymères du galactose plus ou moins sulfatés.

Les carraghénanes pouvant être utilisés dans la présente invention sont, en général, extraits à partir de
35 différentes algues : *Chondrus crispus*, *Gigartina stellata*, *Gigartina acicularis*, *Gigartina skottsbergii*, *Gigartina*

- 3 -

pistillata, Gigartina chamissoi, Iridea, Eucheuma cottoni, Eucheuma spinosum.

Le procédé d'extraction mis en oeuvre conduit à différents types de carraghénanes dont le squelette de base est une chaîne de D-galactoses liés alternativement en α -(1-3) et β - (1-4).

Les différentes qualités sont dues à la quantité et à la position des sulfates et à la présence ou non d'un pont 3, 6 anhydro sur le galactose lié en 1 et 4.

Les différents types de carraghénanes pouvant être utilisés dans la présente invention sont :

- les carraghénanes Iota ;
- les carraghénanes Lambda ;
- les carraghénanes Mu ;
- les carraghénanes Nu ;

les deux derniers étant en plus faible quantité dans la nature.

Les proportions des différents composés varient en fonction de l'espèce de l'algue.

Les différents carraghénanes se différencient par la proportion des groupements soufrés présents sur le squelette de base de la molécule.

Les formes Lambda présentent beaucoup de groupements soufrés comparés aux formes Kappa. Les formes Iota sont intermédiaires.

Les formes Mu et Nu sont en plus faibles quantités et sont considérées comme des impuretés diminuant l'effet gélifiant des formes Iota et Kappa.

La forme Lambda ne présente pas de propriétés gélifiantes mais épaississantes.

Les carraghénanes Iota sont, dans le concept de la présente invention, utilisés seuls sans l'adjonction d'un autre agent gélifiant, contrairement aux carraghénanes utilisés dans l'art antérieur de la fabrication de films pour capsules dures ou molles. De préférence la concentration en carraghénanes sera supérieure à 5% du

- 4 -

milieu avec une limite maximum fixée à 80%.
Avantageusement le volume de solubilisation des carraghénanes pourra être aussi bien de l'eau qu'un mélange hydroalcoolique dont la proportion en alcool
5 variera entre 0 et 60%.

Le milieu doit être tamponné de manière à éviter une dégradation des carraghénanes dans le temps sous l'effet de la chaleur. En effet, en milieu neutre et sur une période de vingt quatre heures, on observe une diminution
10 de la viscosité du milieu par une hydrolyse progressive des carraghénanes libérant dans le milieu des radicaux acides. cette réaction est bloquée lorsque le milieu est tamponné. La valeur du pH peut varier entre 5 et 12. Différents systèmes tampons peuvent être employés :

- 15 - tampon citrates : acide citrique/citrates,
- tampon phosphates : phosphate de sodium ou de potassium,
- tampon carbonates : bicarbonate/carbonate,
- tampon phtalates : diphtalate de potassium/acide
20 chlorhydrique,
- tampon borates : acide borique/borate de sodium.

Les agents favorisant la solubilisation des carraghénanes appartiennent à la classe des alcalins et des alcalino-terreux : sodium, calcium, potassium, etc...
25 et sont introduits dans le milieu sous forme :

- de sels des acides chlorhydrique, sulfurique, nitrique, phosphorique, citrique et dérivés ;
- d'hydroxydes.

La proportion d'ions alcalins et alcalino-terreux
30 pouvant être introduite dans le milieu varie entre 0 et 50 % par rapport au volume final de solution.

L'élasticité des films est obtenue par l'utilisation de plastifiants qui appartiennent à la classe des polyols : glycérol, sorbitol, maltodextrines, dextrose, mannitol,
35 xylitol, polyoxyéthylène glycol 400 à 6000, glycérides naturels et hemisynthétiques et leurs dérivés, etc...

- 5 -

La quantité de ces substances introduites dans la solution de carraghénanes est telle que le coefficient d'élasticité du film peut varier de 1 à 5 (1 à 5 fois la longueur initiale). La proportion de ces substances pouvant être introduites dans le milieu varie entre 0 et 30 % par rapport au volume final de solution.

L'obtention d'un temps de délitement défini du film est contrôlée par l'introduction de tensio-actifs dans le milieu, associés ou non à des substances présentant un pouvoir de désintégration. Les tensio-actifs utilisés dans la présente invention peuvent être

- non ioniques. Ce sont :

- des esters de sorbitane : polysorbates, spans, tweens, etc...

- des acides gras polyéthoxylés : stéarate de PEG 8 au stéarate de PEG 100 ;

- des alcools gras polyéthoxylés : mélange d'éther de monolaurate de PEG ayant de 4 à 23 groupes oxyéthylènes sur la chaîne polyoxyéthylénique, etc...

- des esters de glycol : stéarate de méthylglycol ;

- des esters de glycérol : monostéarate de glycérol ; etc...

- des esters de PEG ;

- des esters de saccharose ;

- des éthers d'alcool gras et de PEG : Brij ;

- des éthers d'alkyl phénol et de PEG ;

- des tensio-actifs présentant une fonction amide tels que :

• monoéthanolamide d'acide gras de coprah, d'acide laurique, etc...

• diéthanolamide d'acide myristique, d'acide laurique, etc...

• mono-isopropanolamine d'acide laurique.

- ioniques. Ce sont :

- des dérivés sulfatés : le laurylsulfate de sodium et ses dérivés ;

- 6 -

- des dérivés sulfonés : dodécylsulfosuccinate de sodium et ses dérivés ;
- des ammoniums quaternaires : chlorure de cétyltriméthylammonium, laurylpyridinium, distéaryldiméthylammonium, etc...
- amphotères : bétaine d'ammonium d'alkyldiméthyle de coprah, dérivés d'amides d'acide gras à structure bétainique, acide lauryl-b-iminodipropionique et ses dérivés, acide lauryl-myristyl-b-aminopropionique et ses dérivés, etc...

La quantité de ces substances introduites dans la solution de carraghénanes est telle que le temps de désagrégation peut varier de 3 minutes à 8 heures. Ces quantités peuvent varier de 0 % à 20 % par rapport au volume final de solution. Ces tensio-actifs peuvent être associés à des substances pour améliorer le temps de désagrégation, comme les amidons de blé, de riz, de maïs, de manioc ayant subi ou non des modifications. Les quantités utilisées peuvent varier de 0 à 20% par rapport au volume final de solution.

Des adjuvants de fabrication tels que des conservateurs, des colorants et opacifiants peuvent être introduits dans la solution de carraghénanes. La proportion de conservateurs peut varier de 0 à 10 % par rapport au volume final de solution. Les colorants peuvent être hydrosolubles ou fixés sur une laque d'alumine ou sur tout autre support. Le taux optimum requis se situe entre 0,01 et 5 % pour les colorants et de 1 à 10 % pour les opacifiants par rapport au volume final de solution.

Les solutions ainsi réalisées présentent une viscosité comprise entre 200 et 1.000.000 millipascals. A partir de ces solutions, des films peuvent être réalisés qui présentent une épaisseur au moment de la coulée de l'ordre de 0,5 à 4,0 mm d'épaisseur. Après séchage, les films présentent une épaisseur s'échelonnant entre 0,2 et 2,0 mm d'épaisseur. Leur pouvoir de rétraction après

- 7 -

séchage se situe entre 0 et 50 %.

Les films ainsi obtenus peuvent être lubrifiés pour faciliter leur mise en oeuvre au niveau des machines à faire les gélules ou à faire des capsules molles. Les
5 lubrifiants pouvant être utilisés sont :

- des huiles alimentaires classiques (huiles d'arachide, de tournesol, d'olive, etc...),
- des émulsifiants tels que les esters de glycérol et polyoxyéthylène glycol, des triglycérides, des esters de
10 propylène glycol et leurs dérivés.

Ces lubrifiants peuvent être utilisés purs ou dilués avec une dilution de 10 à 75% .

Les films ainsi obtenus pour la fabrication soit des gélules soit des capsules molles peuvent contenir des
15 poudres, des solutions et des suspensions dont les véhicules sont constitués par :

- des huiles : huile d'arachide, de tournesol, d'olive... et de type labrafil ;
- des polyoxyéthyléneglycol : PEG 400, 600 etc...
- 20 - des propylène glycols ;
- des émulsionnants : polysorbates, lécithine de soja ;
- des agents de suspension comme des huiles hydrogénées ;
- des solutions aqueuses contenant un ammonium quaternaire.

25 La présente invention porte également sur le procédé de fabrication des films avec une adaptation pour l'obtention des capsules molles. Réalisée à chaud, la fabrication de ces films comporte trois étapes, à savoir :

- 30 - la préparation de la solution tamponnée des différents constituants : agents de solubilisation, plastifiants, tensio-actifs, conservateurs et colorants ;
- le gonflement des carraghénanes dans la solution de base ;
- 35 - et la dispersion si nécessaire, de l'opacifiant.

Les exemples de réalisation ci-après sont des

- 8 -

formules de compositions données à titre non limitatif .

Exemple n° 1

| | | |
|---|-------------------------|-------|
| | Carraghénanes..... | 15 g |
| 5 | Chlorure de sodium..... | 3 g |
| | Glycérine..... | 15 g |
| | Eau..... | 132 g |

Exemple n° 2

| | | |
|----|--------------------------|----------|
| 10 | Carraghénanes..... | 15.0 g |
| | Hydroxyde de sodium..... | 1.8 g |
| | Glycérine..... | 7.5 g |
| | Eau..... | 140.70 g |

Exemple n° 3

| | | |
|----|--------------------------|----------|
| 15 | Carraghénanes..... | 15.00 g |
| | Hydroxyde de sodium..... | 1.80 g |
| | Glycérine..... | 7.50 g |
| | Jaune orangé S..... | 0.05 g |
| | Eau..... | 140.65 g |

20

Exemple n° 4

| | | |
|----|--------------------------|----------|
| | Carraghénanes..... | 15.00 g |
| | Hydroxyde de sodium..... | 1.80 g |
| | Glycérine..... | 7.50 g |
| 25 | Polysorbate 80..... | 1.50 g |
| | Eau..... | 139.05 g |

Exemple n° 5

| | | |
|----|-------------------------------------|----------|
| | Carraghénanes..... | 15.00 g |
| 30 | Chlorure de potassium..... | 2.00 g |
| | Glycérine..... | 7.50 g |
| | Polysorbate 80..... | 1.50 g |
| | Parahydroxybenzoate de méthyle sodé | 0.12 g |
| | Parahydroxybenzoate de propyle sodé | 0.03 g |
| 35 | Eau..... | 139.05 g |

- 9 -

Exemple n° 6

| | | |
|----|-------------------------------------|----------|
| | Carraghénanes..... | 39.500 g |
| | Chlorure de sodium..... | 1.918 g |
| | Glycérine..... | 6.000 g |
| 5 | Polysorbate 80..... | 6.000 g |
| | Parahydroxybenzoate de méthyle sodé | 0.360 g |
| | Parahydroxybenzoate de propyle sodé | 0.090 g |
| | Phosphate monosodique..... | 0.390 g |
| | Phosphate disodique..... | 7.320 g |
| 10 | Eau..... | 300.00 g |

Dans une cuve de 500 litres à double paroi en inox, pourvue d'un système d'agitation et de vide:

- on introduit 300 kg d'eau, le chlorure de sodium, le
15 phosphate monosodique, le phosphate disodique, le polysorbate 80, la glycérine et les conservateurs,

- on porte la température à 90° C - 100° C,

- on fait le vide et on introduit les carraghénanes sous agitation tout en maintenant la température entre 90°
20 C et 100° C (la vitesse d'agitation est de l'ordre de 1200 à 5000 tr/min et de préférence 2000 tr/min),

- et on maintient l'agitation jusqu'à obtention d'une masse plus ou moins visqueuse. Elle peut être conservée pendant plus de vingt quatre heures à 90°C.

25 La solution de carraghénanes ainsi obtenue est ensuite transférée vers les machines de fabrication de gélules ou de capsules molles où la température de stockage est maintenue entre 80° C et 90° C.

Dans le cas de capsules molles, le film obtenu subit
30 ensuite une déshydratation par congélation à - 4°C pendant trente minutes. Les capsules molles sont obtenues par scellage des films après lubrification selon une adaptation du procédé SCHERER, par chauffage des moules à une température comprise entre 70°C et 100°C.

- 10 -

REVENDICATIONS

1. Compositions visqueuses aqueuses ou hydroalcooliques limpides ou non, destinées à la réalisation de films pour capsules molles ou dures (gélules), **CARACTERISEES EN CE QUE** l'agent gélifiant unique est constitué par un carraghénane de forme Iota dont la proportion dans le milieu est supérieure à 5% et liée à la présence d'ions alcalins ou alcalino-terreux, l'élasticité du film étant obtenue par l'introduction ou non d'un agent plastifiant, son délitement contrôlé par l'incorporation ou non d'un tensio-actif ou d'un polysaccharide, sa conservation assurée ou non par l'addition de conservateurs, lui permettant ainsi de contenir des solutions huileuses et aqueuses.
2. Compositions visqueuses aqueuses ou hydroalcooliques selon la revendication 1, **CARACTERISEES EN CE QUE** la proportion d'agent gélifiant s'échelonne de 5 à 80 %.
3. Compositions visqueuses aqueuses ou hydroalcooliques selon la revendication 1, **CARACTERISEES EN CE QUE** la phase aqueuse du milieu de dissolution des carraghénanes est constituée par une solution tampon.
4. Compositions visqueuses aqueuses ou hydroalcooliques selon les revendications 1 et 3, **CARACTERISEES EN CE QUE** le pH de la phase aqueuse tamponnée est compris entre 5 et 12.
5. Compositions visqueuses aqueuses ou hydroalcooliques selon les revendications 1, 3 et 4, **CARACTERISEES EN CE QUE** la phase aqueuse tamponnée est constituée par les couples acide citrique/citrates ou phosphate monosodique/phosphate disodique ou phosphate monopotassique/phosphate dipotassique ou bicarbonate/carbonate ou diphtalate de potassium/acide chlorydrique ou acide borique/borate de sodium.
6. Compositions visqueuses aqueuses ou hydroalcooliques selon la revendication 1, **CARACTERISEES EN**

- 11 -

CE QUE l'agent de solubilisation est un ion alcalin ou alcalino-terreux du type sodium, calcium, potassium, etc...

7. Compositions visqueuses aqueuses ou
5 hydroalcooliques selon la revendication 1, **CARACTERISEES EN CE QUE** la proportion d'ions alcalins ou alcalino-terreux varie de 0 à 50 %.

8. Compositions visqueuses aqueuses ou
hydroalcooliques selon les revendications 1 et 7,
10 **CARACTERISEES EN CE QUE** l'ion alcalin ou alcalino-terreux est introduit sous forme d'un hydroxyde ou d'un sel de l'acide chlorhydrique, sulfurique, nitrique, phosphorique, citrique et dérivés.

9. Compositions visqueuses aqueuses ou
15 hydroalcooliques selon la revendication 1, **CARACTERISEES EN CE QUE** l'agent plastifiant est un polyol du type sorbitol, glycérine, mannitol, xylitol, lactitol, polyoxyéthylène glycols, propylène glycol et leurs dérivés et des glycérides hemisynthétiques et leurs dérivés.

20 10. Compositions visqueuses aqueuses ou hydroalcooliques selon la revendication 1, **CARACTERISEES EN CE QUE** la proportion d'agent plastifiant varie de 0 à 30 %.

11. Compositions visqueuses aqueuses ou
25 hydroalcooliques selon la revendication 1, **CARACTERISEES EN CE QUE** le tensio-actif assurant le contrôle du délitement du film appartient aux classes des tensio-actifs ioniques, non ioniques et amphotères.

12. Compositions visqueuses aqueuses ou
30 hydroalcooliques selon les revendications 1 et 10, **CARACTERISEES EN CE QUE** le tensio-actif assurant le contrôle du délitement du film appartient aux classes des tensio-actifs ioniques, non ioniques et amphotères et est associé à des désintégrants de type amidons.

35 13. Compositions visqueuses aqueuses ou hydroalcooliques selon les revendications 1 et 10,

- 12 -

CARACTERISEES EN CE QUE la teneur en tensio-actif varie de 0 à 20 %.

14. Compositions visqueuses aqueuses ou hydroalcooliques selon les revendications 1 et 12, 5 CARACTERISEES EN CE QUE la teneur en amidons et leurs dérivés est comprise entre 0 à 20 %.

15. Compositions visqueuses aqueuses ou hydroalcooliques selon les revendications 1 à 10, CARACTERISEES EN CE QUE des adjuvants de conservation et 10 de coloration sont introduits.

16. Compositions visqueuses aqueuses ou hydroalcooliques selon la revendication 15, CARACTERISEES EN CE QUE la teneur en conservateurs s'échelonne de 0 à 10 % du volume final.

15 17. Compositions visqueuses aqueuses ou hydroalcooliques selon la revendication 15, CARACTERISEES EN CE QUE la teneur en colorants s'échelonne de 0,01 à 5 % du volume final.

18. Compositions visqueuses aqueuses ou 20 hydroalcooliques selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, CARACTERISEES EN CE QUE les films obtenus à partir desdites compositions visqueuses aqueuses sont lubrifiés par des huiles classiques ou des esters de glycérol et polyoxyéthylène glycol, des triglycérides, des esters de 25 propylène glycol et leurs dérivés ou des solutions diluées de ces différents produits.

19. Compositions visqueuses aqueuses ou hydroalcooliques selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, CARACTERISEES EN CE QUE les liquides susceptibles 30 être contenus dans les capsules sont de nature aqueuse et huileuse.

20. Procédé de fabrication de films à partir de compositions visqueuses selon l'ensemble des revendications 1 à 19, CARACTERISE EN CE QU'il consiste :

35 - à réaliser à chaud une solution hydrocolloïdale par dispersion sous vide des carraghénanes seuls dans une

- 13 -

solution aqueuse ou hydroalcooliques contenant des ions alcalins ou alcalino-terreux, un plastifiant et un tensio-actif,

- à maintenir cette solution entre 50 et 90°C pendant le
5 stockage,

- et à réaliser les films pour gélules et capsules molles avec un température de scellage maintenue entre 50 et 90°C au moyen de moules préalablement chauffés.

21. Procédé de fabrication selon la revendication 20,
10 CARACTERISE EN CE QU'il consiste, préalablement à l'opération de scellage, à faire subir une déshydratation dudit film pour ramener son taux résiduel d'humidité de l'ordre de 20 à 80%.

22. Procédé de fabrication selon la revendication 21,
15 CARACTERISE EN CE QUE l'opération de déshydratation dudit film est obtenue par chauffage soit par étuvage soit par exposition à des micro-ondes.

23. Procédé de fabrication selon la revendication 22,
CARACTERISE EN CE QUE l'opération de déshydratation dudit
20 film est obtenue par congélation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/01744

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| Y | EP 0 592 130 A (JAPAN ELANCO COMPANY LTD., JP) 13 April 1994 see the whole document --- | 1-24 |
| Y | EP 0 714 656 A (JAPAN ELANCO COMPANY LTD., JP) 5 June 1996 see the whole document --- | 1-24 |
| Y | US 5 264 223 A (T. YAMAMOTO ET AL.) 23 November 1993 see the whole document --- | 1-24 |
| Y | US 5 342 626 A (P. E. WINSTON ET AL.) 30 August 1994 cited in the application see the whole document --- | 1-24 |
| -/-- | | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 November 1998

Date of mailing of the international search report

03/12/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/01744

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 15, 14 April 1997 Columbus, Ohio, US; abstract no. 203755, XP002063534 cited in the application see abstract & JP 09 025228 A (EISAI LTD. CO.,JP) 28 January 1997 --- | 1-24 |
| Y | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 110, no. 3, 16 January 1989 Columbus, Ohio, US; abstract no. 22572, XP002063535 see abstract & JP 63 164858 A (UNICOLLOID KK,JP) 8 July 1988 --- | 1-24 |
| Y | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 103, no. 5, 5 August 1985 Columbus, Ohio, US; abstract no. 36401, XP002063536 cited in the application see abstract & JP 60 012943 A (AJINOMOTO CO. INC.,JP) 23 January 1985 --- | 1-24 |
| Y | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 109, no. 18, 31 October 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 156270, XP002063537 cited in the application see abstract & JP 62 289530 A (EISAI CO. LTD.,JP) 16 December 1987 see page 8 --- | 1-24 |
| Y | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 25, 23 June 1986 Columbus, Ohio, US; abstract no. 223917, XP002063538 cited in the application see abstract & JP 61 010508 A (MITSUBISHI ACETATE CO. LTD.,JP) 18 January 1986 ----- | 1-24 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/01744

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|-----------|---------------------|
| EP 592130 | A | 13-04-1994 | JP | 6116139 A | 26-04-1994 |
| EP 714656 | A | 05-06-1996 | JP | 8208458 A | 13-08-1996 |
| | | | US | 5756123 A | 26-05-1998 |
| US 5264223 | A | 23-11-1993 | JP | 2552937 B | 13-11-1996 |
| | | | JP | 3279325 A | 10-12-1991 |
| | | | US | 5431917 A | 11-07-1995 |
| US 5342626 | A | 30-08-1994 | AU | 688754 B | 19-03-1998 |
| | | | AU | 6067694 A | 03-11-1994 |
| | | | CA | 2121555 A | 28-10-1994 |
| | | | EP | 0622408 A | 02-11-1994 |
| | | | JP | 6329833 A | 29-11-1994 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No
PCT/FR 98/01744

| A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 A61K9/48 | | |
|---|---|--|
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB | | |
| B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 A61K | | |
| Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche | | |
| Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
| Y | EP 0 592 130 A (JAPAN ELANCO COMPANY LTD., JP) 13 avril 1994 voir le document en entier --- | 1-24 |
| Y | EP 0 714 656 A (JAPAN ELANCO COMPANY LTD., JP) 5 juin 1996 voir le document en entier --- | 1-24 |
| Y | US 5 264 223 A (T. YAMAMOTO ET AL.) 23 novembre 1993 voir le document en entier --- | 1-24 |
| Y | US 5 342 626 A (P. E. WINSTON ET AL.) 30 août 1994 cité dans la demande voir le document en entier --- | 1-24 |
| -/-- | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents | | <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe |
| * Catégories spéciales de documents cités: | | |
| "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets | | |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 26 novembre 1998 | | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 03/12/1998 |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Fonctionnaire autorisé Scarponi, U |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No
PCT/FR 98/01744

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
|---|--|-------------------------------|
| Catégorie | Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
| Y | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 15, 14 avril 1997 Columbus, Ohio, US; abstract no. 203755, XP002063534 cité dans la demande voir abrégé & JP 09 025228 A (EISAI LTD. CO.,JP) 28 janvier 1997 | 1-24 |
| Y | --- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 110, no. 3, 16 janvier 1989 Columbus, Ohio, US; abstract no. 22572, XP002063535 voir abrégé & JP 63 164858 A (UNICOLLOID KK,JP) 8 juillet 1988 | 1-24 |
| Y | --- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 103, no. 5, 5 août 1985 Columbus, Ohio, US; abstract no. 36401, XP002063536 cité dans la demande voir abrégé & JP 60 012943 A (AJINOMOTO CO. INC.,JP) 23 janvier 1985 | 1-24 |
| Y | --- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 109, no. 18, 31 octobre 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 156270, XP002063537 cité dans la demande voir abrégé & JP 62 289530 A (EISAI CO. LTD.,JP) 16 décembre 1987 voir page 8 | 1-24 |
| Y | --- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 25, 23 juin 1986 Columbus, Ohio, US; abstract no. 223917, XP002063538 cité dans la demande voir abrégé & JP 61 010508 A (MITSUBISHI ACETATE CO. LTD.,JP) 18 janvier 1986 ----- | 1-24 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem: Internationale No

PCT/FR 98/01744

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP 592130 A | 13-04-1994 | JP 6116139 A | 26-04-1994 |
| EP 714656 A | 05-06-1996 | JP 8208458 A | 13-08-1996 |
| | | US 5756123 A | 26-05-1998 |
| US 5264223 A | 23-11-1993 | JP 2552937 B | 13-11-1996 |
| | | JP 3279325 A | 10-12-1991 |
| | | US 5431917 A | 11-07-1995 |
| US 5342626 A | 30-08-1994 | AU 688754 B | 19-03-1998 |
| | | AU 6067694 A | 03-11-1994 |
| | | CA 2121555 A | 28-10-1994 |
| | | EP 0622408 A | 02-11-1994 |
| | | JP 6329833 A | 29-11-1994 |